

DERWENT-ACC-NO: 1995-091726

DERWENT-WEEK: 199706

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Prepn. of polyvinyl alcohol gel suitable for use
in medicine - by gelling at specified temps. using
an extensively hydrolysed PVA soln. contg. an
additive with hydroxy or amine gps.

INVENTOR: DING, W A; VORLOP, K

PRIORITY-DATA: 1993DE-4327923 (August 19, 1993)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
DE 4327923 A1	February 23, 1995	N/A 004
C08L 029/04		
DE 4327923 C2	January 9, 1997	N/A 004
C08L 029/04		

INT-CL (IPC): A61K009/10, A61L015/22, A61L015/44, C08J003/02,
C08K005/05, C08K005/053, C08L029/04, C12N011/04

ABSTRACTED-PUB-NO* DE 4327923A

BASIC-ABSTRACT:

The prepn. of a gel of polyvinyl alcohol (PVA) comprises (a) using a PVA-soln. with degree of hydrolysis at least 99 wt.%; (b) adding 10-60 wt.% of a non-aq. dissolved additive contg. OH or NH2 gps.; (c) carrying out the gelling at temps. of at least -1 deg.C avoiding the use of a freezing process.

The gelling is carried out in a mould, at room temp. The PVA soln. is completely saponified before gelling. The process is carried out in the presence of glycerine, glycol or sucrose as an additive, esp. in an amt. of 20-50 (esp. pref. 30-40) wt.%. .

USE - The gels can be used e.g. in medicine as temporary replacement skin, cooling poultices, implants, coatings with an anaesthetic effect, cartilage

replacement or as carrier for active ingredients. They can also be used for contact lenses.

ADVANTAGE - The gels have a stability comparable to the maximum stability of gels obtd. by repeated freezing and thawing processes. The addition of the OH - or NH₂ gp. contg. cpd. achieves this aim. The gels have better homogeneity than those prepd. by freezing and controlled thawing and or thus of better transparency.



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 43 27 923 C 2

⑥① Int. Cl.®:
C 08 L 29/04
C 08 J 3/02
C 08 K 5/053
A 61 L 15/44
A 61 L 15/22
C 12 N 11/04
A 61 K 9/10

⑳ Aktenzeichen: P 43 27 923.6-43
㉑ Anmeldetag: 19. 8. 93
㉒ Offenlegungstag: 23. 2. 95
㉓ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 9. 1. 97

DE 43 27 923 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉔ Patentinhaber:

ARBO Medizin-Technologie GmbH, 38100
Braunschweig, DE

㉕ Vertreter:

GRAMM, LINS & PARTNER, 38122 Braunschweig

㉖ Erfinder:

Ding, Wolfgang Adolf, 38104 Braunschweig, DE;
Vorlop, Klaus-Dieter, Prof. Dr., 38102 Braunschweig,
DE

㉗ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

US	51 41 973
US	49 25 603
US	46 63 358

㉘ Gel aus Polyvinylalkohol und Verfahren zu seiner Herstellung

㉙ Verfahren zur Herstellung eines Gels aus Polyvinylalkohol
(PVA) mit folgenden Verfahrensschritten:

- Verwendung einer PVA-Lösung mit einem Hydrolysegrad von ≥ 99 Gew.-%
- Zugabe von 10–80 Gew.-% eines nichtwässrigen OH- bzw. NH_2 -Gruppen enthaltenden gelösten Zusatzstoffes
- Durchführung der Gelierung bei Temperaturen $> 0^\circ\text{C}$.

DE 43 27 923 C 2

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Gels aus Polyvinylalkohol sowie ein nach diesem Verfahren hergestelltes Polyvinylalkohol-Gel.

Es ist bekannt, daß Polyvinylalkohol (PVA) enthaltene Lösungen beim Stehenlassen eine Viskositätssteigerung zeigen. Es ist auch bekannt, daß sich PVA-Lösungen zu einem Gel umwandeln lassen, wenn die Lösung eingefroren und anschließend wieder aufgetaut wird (FR 2 107 711 A). Die so hergestellten Gele weisen allerdings eine relativ geringe Festigkeit auf.

Durch EP 0 107 055 B1 ist es ferner bekannt, die Festigkeit der durch Gefrieren hergestellten PVA-Gele dadurch zu erhöhen, daß der Einfrier- und Auftauvorgang wenigstens einmal, vorzugsweise zwei- bis fünfmal wiederholt wird. Dabei wird eine PVA-Lösung mit einem Verseifungsgrad von ≥ 95 mol-%, vorzugsweise von ≥ 8 mol-% verwendet. Die obere Grenztemperatur für das Gefrieren der Lösung beträgt -3°C , die Abkühlrate kann zwischen $0,1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ und $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ liegen, die Auftaurate zwischen $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ bis $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Das eingesetzte PVA hat einen Polymerisierungsgrad vom mindestens 700. Die Konzentration des PVA in der Lösung sollte über 6 Gew.-% liegen und liegt vorzugsweise zwischen 6 und 25 Gew.-%. Das durch das mehrfach wiederholte Einfrieren und Auftauen hergestellte PVA-Gel hat eine gute mechanische Festigkeit und einen hohen Wassergehalt, der auch unter mechanischer Belastung beibehalten wird. Das hergestellte Gel ist hochelastisch, nicht toxisch und läßt sich für viele, insbesondere medizinische Anwendungen einsetzen. Dem Gel können verschiedene Substanzen und Materialien beigemischt werden, die einerseits die Festigkeit erhöhen können, z. B. Glycol, Glycerin, Saccharose, Glucose, Agar, Gelatine, Methylcellulose usw. Durch Zugabe von Wirkstoffen, wie beispielsweise Heparin, können medizinische Anwendungen verwirklicht werden, bei denen der Wirkstoff kontinuierlich und gleichmäßig über lange Zeit aus dem Gel abgegeben wird. Das Gel kann ferner mit Mikroorganismen und Enzymen versetzt werden, um ein biologisch aktives System zu schaffen.

Durch die US-PS 4 663 358 ist es bekannt, der wäßrigen Polyvinylalkohollösung organische Lösungsmittel hinzuzufügen, um so den Gefrierpunkt der Lösung abzusenkten. Dadurch wird erreicht, daß bei Gelierungstemperaturen, die unter -10°C , vorzugsweise bei etwa -20°C , liegen, ein Gefrieren des Wassers vermieden wird, wodurch ein homogeneres und damit transparenteres Gel erreicht wird. Die niedrige Gelierungstemperatur wird für die Bildung feinkristalliner Gele durchgeführt, die eine ausreichende mechanische Festigkeit haben.

Die Verwendung der PVA-Gele in der Praxis wird häufig dadurch behindert, daß das Herstellungsverfahren aufwendig und zeitraubend ist und das hergestellte Gel hinsichtlich seiner Homogenität Nachteile aufweist.

Ausgehend von der Problemstellung, diese Nachteile zu vermindern, weist das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines Gels aus PVA die folgenden Verfahrensschritte auf:

- Verwendung einer PVA-Lösung mit einem Hydrolysegrad von ≥ 99 mol-%
- Zugabe von 10–60 Gew.-% eines nichtwässrigen OH- bzw. NH_2 -Gruppen enthaltenden gelösten Zusatzstoffes und
- Durchführung der Gelierung bei Temperaturen

$> 0^{\circ}\text{C}$ unter Vermeidung eines Gefriervorganges.

Erfindungsgemäß wird das PVA-Gel somit ohne eine Absenkung der Temperatur auf unter 0°C hergestellt. Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Gele dennoch eine Stabilität auf, die mit der maximalen Stabilität, die durch wiederholte Gefrier- und Auftauvorgänge erzielbar ist, vergleichbar ist. Dieses überraschende Ergebnis wird durch die Zugabe wenigstens eines Zusatzstoffes erzielt, der nichtwäßrige OH- bzw. NH_2 -Gruppen enthält. Es ist an sich bekannt, einer PVA-Lösung vor dem Gelieren derartige Zusatzstoffe, wie Glycerin, Glykol, Saccharose oder Glucose hinzuzufügen, um die Festigkeit zu verbessern. Es ist jedoch überraschend, daß erfindungsgemäß durch Zugabe dieser oder anderer geeigneter Zusatzstoffe, wie beispielsweise Harnstoffe, die Gelierung zu vergleichbar festen Gelen gelingt, wenn bei Gelierungstemperaturen über 0°C gearbeitet wird.

Das erfindungsgemäß hergestellte Gel weist eine gute Homogenität auf, da Gefriervorgänge vermieden werden. Aufgrund der hohen Homogenität gelingt es, ein Gel mit einer guten Transparenz herzustellen. Dies ist beispielsweise für die Verwendung eines PVA-Gels zur Herstellung von Kontaktlinsen von erheblicher Bedeutung.

Die Gelierung des erfindungsgemäßen PVA-Gel kann in einer Form vorgenommen werden, um dem Gel eine gewünschte Form zu verleihen. Es ist aber auch möglich, eine vorläufige Formgebung durch eine schnelle, auf einem anderen Mechanismus beruhende Gelierung durchzuführen, um die Gelierung des PVA innerhalb der so hergestellten Form vorzunehmen. Ein Beispiel hierfür ist die Zugabe von Natriumalginat zur PVA-Lösung und Eintropfen der Lösung in ein Calciumchloridbad. Durch die bekannte Vernetzungsreaktion von Natriumalginat mit den Calciumionen entstehen Kugeln, in denen PVA-Lösung fixiert ist. Innerhalb dieser Kugeln kann das PVA-Gel gelieren.

Die Gelierung kann erfindungsgemäß bei Raumtemperatur vorgenommen werden. Es ist aber auch möglich, den Gelierungsprozeß durch eine Abkühlung und eine kontrollierte Temperaturerhöhung zu beschleunigen.

Es ist für die Stabilität des hergestellten Gels vorteilhaft, wenn das PVA zu praktisch 100% verseift ist. Dies kann dadurch sichergestellt werden, daß die PVA-Lösung vor der Gelierung vollständig nachverseift wird.

Die Konzentration der PVA-Lösung kann zwischen 5 und 25 Gew.-% liegen. Der die nichtwäßrigen OH-Gruppen enthaltende gelöste Zusatzstoff kann einen Anteil zwischen 10 und 60 Gew.-%, bevorzugt einen Anteil zwischen 30 und 40 Gew.-%, aufweisen.

Soll eine Temperaturabsenkung vorgenommen werden, kann zugleich eine Formgebung erfolgen, indem die Temperaturabsenkung durch Eintropfen der PVA-Lösung in eine temperierte, hydrophobe Flüssigkeit erfolgt. Die anschließende Temperaturerhöhung wird vorzugsweise mit einer Temperaturanstiegsrate von $\leq 3^{\circ}\text{C}$ pro Stunde vorgenommen.

Aus dem hergestellten Gel wird der Zusatzstoff, beispielsweise Glycerin, vorzugsweise herausgewaschen, so daß das Gel keinen Glycerinanteil mehr enthält.

Durch Zugabe von wirksamen Stoffen oder Materialien in die PVA-Lösung können diese in dem Gel eingeschlossen werden, so daß die Herstellung von Biokatalysatoren, Systemen zur kontrollierten kontinuierlichen Abgabe von Wirkstoffen usw. realisiert werden können.

Eine besondere Ausbildung des Gels zu einem unmittelbar verwendbaren Produkt ist dadurch möglich, daß das Gel in Schichten mit unterschiedlichen Festigkeiten hergestellt wird. Die Einstellung der unterschiedlichen Festigkeiten kann durch unterschiedlich Konzentrationen der PVA-Lösung, durch unterschiedliche Konzentrationen des Zusatzstoffes sowie durch unterschiedlich starke Abkühlungen und/oder unterschiedlich schnelle Temperaturanstiegsraten hergestellt werden.

Zur Herstellung eines solchen Produktes kann beispielsweise eine Gelierform mit entfernbar Zwischenwänden verwendet werden.

Ist erwünscht, ein erfindungsgemäßes Gel mit klebenden Eigenschaften herzustellen, gelingt dieses — ohne Störung der Gelierung — durch Zusätze von Polyvinylpyrrolidon, Karaya, Stärke o. ä. Das erfindungsgemäße Gel kann unter anderem im medizinischen Bereich als temporärer Hautersatz, Kühlauflege, Implantat, Abdeckung mit einer anästhesierenden Wirkung, Knorpelersatz oder als Wirkstoffdosierer verwendet werden.

Beispiel 1

Eine Lösung aus 60 ml Wasser, 40 ml Glycerin und 6,8 g einer PVA-Suspension (Mowiol 28.99 der Hoechst AG) werden mit 1,8 ml einer 15 Gew.-%igen NaOH-Lösung zur nachträglichen Hydrolyse des PVA versetzt und eine Stunde lang auf 90°C erhitzt, damit sich alles PVA löst und komplett hydrolysiert. Die Lösung wird neutralisiert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wird mit einer Spritze in einen temperierten Reaktor getropft, in dem sich auf 1°C temperiertes Silikonöl geringer Viskosität befindet. Nachdem die PVA-Hydrogelperlen viereinhalb Stunden bei 1°C zum Gelieren in Silikonöl belassen wurden, bleiben sie weitere 17 Stunden bei langsam ansteigender Temperatur zum Aushärten im Öl. Hierbei entstehen elastische, durchscheinende diskrete PVA-Hydrogelperlen mit einem Durchmesser von ca. 2 bis 3 mm.

Beispiel 2

Eine Lösung aus 10% PVA-Suspension (Mowiol 28.99 mit einem Vernetzungsgrad von 1500), 45% Glycerin und 45% Wasser wird mit 0,4 g NaOH versetzt und 15 Minuten bei 120°C autoklaviert. Diese Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert und auf 30°C abgekühlt. Die Lösung kann in beliebige Formen gegossen werden.

Nach 6 bis 10 Stunden Lagerung bei Raumtemperatur ist das Gel ausgehärtet und kann in kleine Würfel zerschnitten werden. Aus den Würfeln kann das Glycerin durch mehrmaliges Waschen entfernt werden.

Beispiel 3

Bei der Herstellung gemäß Beispiel 2 wird vor dem Eingießen der neutralisierten Lösung in die Formen 10% eines Biokatalysators zugesetzt, so daß die hergestellten Würfel nach dem Auswaschen des Glycerins direkt als Katalysator eingesetzt werden können.

Beispiel 4

Die mit dem Biokatalysator (z. B. Bäckerhefe) gemäß Beispiel 3 versetzte Lösung wird zusammen mit Na-Alginat in ein Vernetzerbad, bestehend aus CaCl₂ getropft. Es entsteht unmittelbar beim Eintropfen ein Ca-Alginat-

Perlen, die 6 bis 10 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden.

Die in den Beispielen verwendete PVA-Suspension (Mowiol 28.99) weist einen Verseifungsgrad von < 99% auf. Wird in den Beispielen 1 bis 4 die Nachverseifung mit NaOH nicht durchgeführt, also die PVA-Lösung mit dem Verseifungsgrad von < 99% verwendet, entsteht eine Festigkeit der hergestellten Perlen, die etwa nur noch 70% der Festigkeit der nachverseiften PVA-Lösung aufweist. Als Festigkeit wird dabei eine der Druckverformung der Perlen entgegengerichtete Gegenkraft gemessen.

Zum Vergleich des E-Moduls und der maximalen Dehnung wurden vier PVA-Gelproben hergestellt, nämlich

- A: 7% PVA (Mowiol 28.99), 3fach gefrosten, Durchmesser 2,3 mm
- B: 7% PVA (Mowiol 28.99), 3fach gefrosten, Durchmesser 3,8 mm
- C: 7% PVA (Mowiol 28.99), 3fach gefrosten, Durchmesser 5,5 mm
- D: 7% PVA (Mowiol 28.99), mit 30% Glycol, bei Raumtemperatur geliert, Durchmesser 5,0 mm.

Die Gelstränge wurden mit Gewichten belastet und dadurch gelängt. Bei einer Dehnung bis 25%, also auf 125% der Ursprungslänge, haben sich alle PVA-Gelstränge rein elastisch verhalten. Bei stärkeren Ausdehnungen setzt zunehmend eine plastische, irreversible Längenänderung ein. Erst bei einer Dehnung um die drei- bis dreieinhalbfache Länge zerreißen alle PVA-Gelstränge. Der bei der Dehnung im rein elastischen Bereich gemessene Elastizitätsmodul ist für alle vermessenen PVA-Gelstränge (A—D) 0,03 bis 0,04 N/mm². Der E-Modul von technischem Gummi liegt zwischen 1 und 5 N/mm², Polyethylen besitzt hingegen ein Elastizitätsmodul von 100 N/mm². Da kleine E-Module eine hohe Dehnfähigkeit bedeuten, besitzen die PVA-Gele eine hohe Elastizität.

Das bei Raumtemperatur gelierte Gel D steht dabei den dreifach gefrosten Gelen A,B,C nicht nach.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Gels aus Polyvinylalkohol (PVA) mit folgenden Verfahrensschritten:
 - Verwendung einer PVA-Lösung mit einem Hydrolysegrad von ≥ 99 Gew.-%
 - Zugabe von 10–60 Gew.-% eines nichtwäßrigen OH- bzw. NH₂-Gruppen enthaltenden gelösten Zusatzstoffes
 - Durchführung der Gelierung bei Temperaturen $> 0^{\circ}\text{C}$.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Gelierung in einer Form durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die Gelierung bei Raumtemperatur vorgenommen wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die PVA-Lösung vor der Gelierung vollständig nachverseift wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4 unter Verwendung von Glycerin, Glycol oder Saccharose als Zusatzstoff.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem der Anteil des Zusatzstoffes zu 20 bis 50 Gew.-% bestimmt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem der Anteil

des Zusatzstoffes 30 bis 40 Gew.-% beträgt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, bei dem zur Durchführung der Gelierung eine Temperaturabsenkung vorgenommen wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem die Temperaturabsenkung durch Eintropfen der PVA-Lösung in eine temperierte, hydrophobe Flüssigkeit erfolgt.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, bei dem eine anschließende Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur mit einer Temperaturanstiegsrate von $\leq 3^{\circ}\text{C/h}$ vorgenommen wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei dem der Zusatzstoff nach der Gelierung aus dem Gel herausgewaschen wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bei dem vor der Gelierung wirksame Stoffe oder Materialien zum Einschluß in das Gel hin zugegeben werden.

13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem vor der Gelierung biologisch aktive Zellen oder Enzyme hinzugegeben werden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, in dem das Gel in Schichten unterschiedlicher Festigkeiten hergestellt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem die unterschiedlichen Festigkeiten durch unterschiedliche Konzentrationen der PVA-Lösung hergestellt werden.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, bei dem unterschiedliche Festigkeiten durch unterschiedliche Konzentrationen des Zusatzstoffes hergestellt werden.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 16, bei dem unterschiedliche Festigkeiten durch unterschiedlich starke Abkühlungen und/oder unterschiedliche hohe Temperaturanstiegsraten hergestellt werden.

18. Polyvinylalkohol-Gel, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13.

19. Polyvinylalkohol-Gel nach Anspruch 18 mit eingeschlossenen biologisch aktiven Substanzen, wie Zellen oder Enzyme.

20. Polyvinylalkohol-Gel nach Anspruch 18 mit eingeschlossenen medizinischen Wirkstoffen.

45

50

55

60

65